

**DERMAL DRUG**

Patent Number: JP60222416

Publication date: 1985-11-07

Inventor(s): TAKI TOSHIO; others: 01

Applicant(s): SOUGO YATSUKOU KK

Requested

Patent: ☐ JP60222416

Application

Number: JP19840075865 19840417

Priority Number

(s):

IPC A61K31/15; A61K31/16; A61K31/17; A61K31/195; A61K31/22; A61K31/27; A61K31/395;

Classification: A61K31/555; A61K37/02; A61K37/64; C07D417/06

EC

Classification:

Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PURPOSE:**A dermal drug, containing a specific chelating compound, and usable for preventing and/or treating blackening of the skin.

**CONSTITUTION:**A dermal drug, containing 0.001-10% compound of formula I {A and a group of formula II together may form a five- or six-membered ring containing S, O or N or CH=N- [R is H or a group of formula III (R1 is OH, alkoxyl, etc.; R3 is alkylene, etc.; n is 0 or 1), etc.]; B is monocyclic or fused aromatic ring having -C=C- bond or a group of formula IV (R4 and R5 are H, aryl, etc., R6 is OH, mercapto, etc.); R6 and a group of formula II in ring A together may form a chelate of formula V (M is metal atom; m is a natural number) through the metal atom} and a salt thereof, and useful for preventing and/ or treating blackening of the skin. The drug exhibits very remarkable inhibitory action on melanization, and can be advantageously used as a cosmetic or external drug. The drug is administered by applying or rubbing an adequate amount thereof into the affected part once - several times a day.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-222416

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和60年(1985)11月7日

A 61 K 31/15  
31/16  
31/17  
31/195  
31/22  
31/27  
31/395  
31/555  
37/02  
37/64  
C 07 D 417/06

ADA

7330-4C  
7330-4C  
7330-4C  
7330-4C  
7330-4C  
7330-4C  
7330-4C  
7330-4C  
6664-4C  
7138-4C  
7138-4C  
7431-4C

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 皮膚用剤

⑯ 特 願 昭59-75865

⑰ 出 願 昭59(1984)4月17日

⑱ 発 明 者 多 喜 俊 男 海老名市今里297

⑲ 発 明 者 内 空 閑 三 郎 横浜市緑区東本郷町1008-16

⑳ 出 願 人 相互薬工株式会社 東京都千代田区大手町2丁目6番2号

㉑ 代 理 人 弁理士 戸 田 親男

最終頁に続く

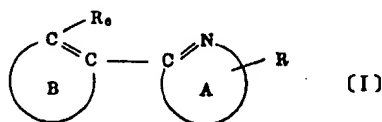
明 細 書

1. 発明の名称

皮膚用剤

2. 特許請求の範囲

下記的一般式 (I) で示される化合物及びその塩類を含有することを特徴とする皮膚の黒化防止及び/又は治療用皮膚用剤。



式中

(i) Aは、 $\text{>C=N-}$  結合とともに硫黄、酸素あるいは窒素を含む5〜6員環を形成するか；

若しくは

環を形成することなく  $-\text{CH=N-R}$  を表わし；

(但し、

Rは、H、 $\text{<-R}_2\text{-}\overset{\text{X}}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}\text{-R}_1$  あるいは

$\text{<-R}_2\text{-}\overset{\text{X}}{\underset{\text{X}}{\text{C}}}\text{-R}_2$  を表わし；

(式中、

R<sub>1</sub>は、水酸基、アルコキシ基、あるいはアミノ基を表わし、

R<sub>2</sub>は、 $-\text{N}-\overset{\text{Z}}{\underset{\text{Y}}{\text{C}}}-\text{COR}_1$  で示される式を表わし、

式中、Zは炭素、硫黄、酸素あるいは窒素原子を表わし；

Yは水素、水酸基、メルカプト、アルキル基、アルコキシ基、あるいはアルキルチオ基を表わし、

R<sub>3</sub>は、アルキレンあるいはフェニレン基を表わし、

nは、0 あるいは1であり、

Xは、酸素あるいは硫黄原子を表わす。) )

(ii) Bは、 $-\text{C}=\text{C}-$  結合を有する単環あるいは縮合した芳香族環を表わすか；

若しくは

環を形成することなく  $\text{R}_3-\text{C}=\text{C}-$  を表わし；  
 $\text{R}_3 \quad \text{R}_3$

(但し、

R<sub>3</sub>、R<sub>3</sub>は、同一又は異なつてもよく、水素、ア

リール基、アルキル基あるいはアラルキル基を表わし；

$R_6$ は、水酸基、メルカプト、アルコキシ基あるいはアルキルチオ基を表わす。]

又は、

(f)  $R_6$ がA環の  $>C=N-$  結合とともに金属原子を介して



で示されるキレートを形成する。

[但し、

Mは金属原子、mは自然数を表わし、 $R_6$ は上記に定義したのと同じ意味を表わすほか更に  $-O-$ 、 $-S-$  を表わす。]

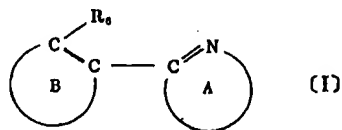
### 3.発明の詳細な説明

本発明は、皮膚用剤に関するが、更に詳細には特に皮膚の黒化の防止及び/又は治療に著効があり、従来とは異なる新規なタイプの皮膚用剤に関するものである。

美容上または皮膚科学の領域において、皮膚の黒化防止についての関心が最近とみに高まってきた。

について、各種のスクリーニングを行つた結果、特に外用に適し且つ強力なキレート形成能を有する化合物を発見した。そして更にその安全性、製剤適合性等について鋭意研究を遂行し、その結果、本発明を完成するに至つたのである。

すなわち、本発明は、下記の一般式(I)で示される化合物及びその塩類を含有することを、特徴とする皮膚の黒化防止及び/又は治療用皮膚用剤である。



式中、

Aは  $>C=N-$  結合とともに硫黄、酸素若しくは窒素を含む5～6員環を形成するか、又は

環を形成することなく  $-CH=N-R$  を表わし；

[式中、RはH又は  $\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ C-R_1 \\ | \\ X \end{smallmatrix}$  若しくは

$\begin{smallmatrix} R_2 \\ | \\ C-R_1 \\ | \\ X \end{smallmatrix}$  を表わし；

ている。皮膚の黒化を防止する目的で、例えばチロシナーゼの酸化過程を還元することによつてメラニン形成を抑制する点に着目し、ビタミンC誘導体の一部使用されている。しかしその作用は必ずしも満足できる程度に強力なものではないし、外用による効果は更に低下する。また一方、 $Cu^{++}$  と結合することによつてチロシナーゼを不活化して酸化を防止し、メラニンの形成を抑制する方法が開発され、EDTA等が一部使用され、その後、銅とのキレート形成能を有する化合物も一部使用されている。しかしながら、このような化合物は、毒性の点及び刺激性の点で問題があるほか、皮膚科学上有用な微量金属をもキレート結合してしまうという欠点を有する。

本発明者等は、後者のキレート形成性化合物のすぐれた黒化防止性に着目し、これらの化合物の中には上記した欠点のない化合物が存在するとの確信を持ち、数多くのキレート形成性化合物について、そしてまたそれらの誘導体又は関連化合物

$R_1$ は水酸基、アルコキシ基、若しくはアミノ基を表わし；

$R_2$ は  $\begin{smallmatrix} N \\ | \\ C \\ | \\ Y \end{smallmatrix} COR_1$  で示される式を表わし；

(式中、 $R_1$ は上記と同じ意味を表わし；Zは炭素、硫黄、酸素若しくは窒素原子を表わし；Yは水素、水酸基、メルカプト、アルキル、アルコキシ、若しくはアルキルチオを表わす。)

$R_3$ はアルキレン若しくはフェニレン基を表わし；

nは0若しくは1であり；

Xは酸素若しくは硫黄原子を表わす。]

Bは  $-C=C-$  結合を有する単環若しくは縮合した芳香族環を表わすか、又は環を形成することなく  $R_6-C=C-$  を表わす；



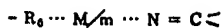
[式中、

$R_4$ 、 $R_5$ は同一又は異つてもよく、水素、アリール、アルキル若しくはアラルキル基を表わし；

$R_6$ は水酸基、メルカプト、アルコキシ、若しくはアルキルチオ基を表わす。)]

または、

$R_0$ はA環の $\text{>C=N-}$ 結合とともに金属原子を介して



で示されるキレートを形成する。

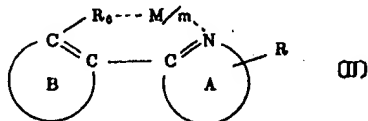
(但し、Mは金属原子、mは自然数を表わし、 $R_0$ は上記に定義したのと同じ意味を表わすほか更に $-O-$ 、 $-S-$ を表わす。)

化合物(I)において、Aは $\text{>C=N-}$ 結合とともにB、O若しくはN原子を含有する5~6員環を表わし、例えばチアゾリン、オキサゾリン、イミダゾリン、ピリミジン、4H-1,3-チアジン、4H-1,2,5-オキサジアジン等が挙げられる。

またAは $-\text{CH=N-R}$ (シッフの塩基)を表わすほか、Rが $(R_1)_n\text{C}=\text{R}_2$ の場合の $R_2$ 骨格 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{X} \\ \text{Z} \end{smallmatrix}$

としてはピロリジン、チアゾリジン、オキサゾリジン若しくはイミダゾリンを例挙することができる。

例えば次の一般式(II)で示される化合物が挙げられる。



(式中、

Mは金属原子、mは自然数、 $R_0$ は上記と同じ意味を表わす。)

金属原子としては、例えば、Zn, Fe, Co, Mo, Pt, Ge, Se, Cu等が好適である。これらのキレート形成化合物には、後記する試験例からも明らかなように、銅イオンと特異的にキレート結合して、式(II)中の金属Mを放出する作用を有するので、従来のキレート剤のように有用な微量金属を取り去るところか、全くその逆に、亜鉛など皮膚科学上有用な金属を生体に付与することができるのである。

#### 試験例1

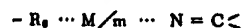
##### メラニン形成阻害効果測定試験

Bは二重結合を有する芳香族環を表わし、例えばベンゼン環、ナフタリン環、アントラセン環を表わす。また、Bが $-\text{C}=\text{C}-$ を表わす場合、 $R_4$ ,  $R_5$

$R_4$ はH、アルキル、アリール、アラルキルを表わすが、アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル基等が例挙されるし、アラルキル基としては、ベンジル、フェネチル、シンナミル、ステリル基等が例挙される。 $R_5$ としてはOH、SH、O-アルキル、S-アルキル、 $-O-$ 、 $-S-$ の各基が挙げられる。

これらの化合物は、後記する試験例からも明らかなように、きわめて卓越したメラニン形成抑制作用を示し、皮膚の黒化を防止及び又は治療するのに非常に有効であり、化粧品、外用剤として有利に使用することができる。

また、一般式(I)において、 $R_0$ がA環の $\text{>C=N}$ 結合とともに金属原子を介して



で示されるキレートを形成する化合物としては、

(1) 試験管にL-チロシン溶液(0.3 mg/ml) 1 ml、リン酸緩衝液(pH 6.8) 2 ml、硫酸銅溶液0.05 ml(1%溶液)を入れ、本発明の皮膚用剤の有効成分である式(I)及び(II)で示される化合物の種々濃度エチレングリコール溶液1 mlを入れた後、37℃でインキュベートし、その後各試験管にチロシナーゼ(2000 uni/ml) 0.1 mlを加えて更に37℃で30分間インキュベートした後、生成したメラニンを分光光度計で測定した。(640 nm) またブランクとして試験液の代わりにエチレングリコールを用いて同様の操作を行い、各濃度における阻害率を算出した。

結果は表Iに示すように本発明化合物はいずれも低濃度で強いメラニン形成阻害効果を有することを示している。

表 I メラニン形成阻害効果

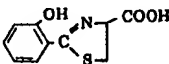
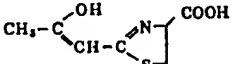
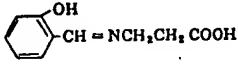
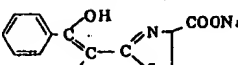
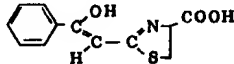
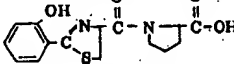
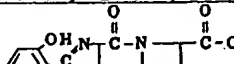
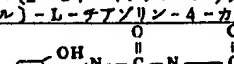
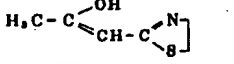
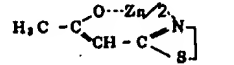
化 合 物	各濃度における阻害率(%)					
	$1.25 \times 10^{-2} M$	$2.5 \times 10^{-3} M$	$1.25 \times 10^{-3} M$	$2.5 \times 10^{-4} M$	$1.25 \times 10^{-4} M$	$2.5 \times 10^{-5} M$
 2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン -4-カルボン酸	-	92.6	78.0	7.0	-	-
 L-2-アセチルチアゾリン-4-カルボン酸	-	96.6	69.3	17.9	-	-
 N-(2-ヒドロキシベンジリデン)-3-アミノプロピオン酸	-	60.3	14.5	8.0	-	-
 2-(α-メチルフェニル)チアゾリン -4-カルボン酸ナトリウム	-	73.0	42.8	14.4	-	-

表 I つづき

 2-フェニルチアゾリン-4-カルボン酸	-	85.1	68.3	6.2	-	-
 N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン	70.4	28.1	-	-	-	-
 N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-チアゾリン-4-カルボン酸	95.5	48.0	-	-	-	-
 N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-ヒドロキシプロリン	73.4	28.1	-	-	-	-
 アセチルチアゾリン	-	-	64.4	48.7	41.0	10.9
 ビスアセチルチアゾリン亜鉛	-	84.4	-	59.4	-	-

(四) 次に銅イオンを添加しない実験系においても、本発明化合物中、Aがチアゾリン-4-カルボン酸、Bがアセトニル基であるL-2-アセトニルチアゾリン-4-カルボン酸についてメラニン形成阻害効果を測定した。

方法は試験管にL-チロシン溶液(0.3mg/ml)を1ml、リン酸緩衝液(pH6.8)を1mlおよび各濃度L-2-アセトニルチアゾリン-4-カルボン酸溶液0.9mlをそれぞれ加えて37℃で10分間インキュベートしたのちチロシナーゼ溶液(2000 unit/ml)0.1mlを加えて攪拌し、ただちに分光光度計で475nmにおける吸光度を経時的に測定することによつた。またブランクテストとして上記試験液の代わりに水を用いて同様の操作を行つた。

この結果を第1図に示す。この図から本発明化合物であるL-2-アセトニルチアゾリン-4-カルボン酸は $10^{-5}$ ~ $10^{-6}$ Mというきわめて低濃度でチロシナーゼ活性を阻害していることが判明した。

またこの強い阻害効果は、金属酵素であるチロシナーゼから銅イオンをキレートすることによるものであり、そのことは、反応終了液に銅イオンを添加することにより、チロシナーゼ活性が賦活化されたことから証明できた。

#### 試験例2

##### 銅イオン交換試験

一般式(II)において、Aがチアゾリン、Bがアセトニル基で、MがZn、mが2であるビスアセトニルチアゾリン亜鉛を用い、これを溶剤添加のもと水にとかしCuSO<sub>4</sub>溶液を滴下するとオリブグリーン結晶が沈殿した。この結晶を分取し、乾燥後融点を測定したところ183~186℃であつた。これは、アセトニルチアゾリンと硫酸銅より別途合成したビスアセトニルチアゾリン銅の物性と一致、又文献値とも一致した。このことよりビスアセトニルチアゾリン亜鉛の亜鉛が銅と交換することが明らかとなつた。また先に述べた試験例1-(I)においてビスアセトニルチアゾリン亜鉛に強いメラニン形成阻害作用があることから銅

との交換がまぎれもない事実であることを証明している。

式(II)の化合物としてA=チアゾリン、B=アセトニル基、M=Zn、m=2の化合物について銅イオンとの交換能を具体的に説明したがそれ以外の場合もこれと同様であつて容易に銅イオンと交換することができる。

このようにして、例えば、次の化合物について、すぐれた皮膚の黒化防止及び/又は治療効果を確認し、化粧品、外用薬剤といった皮膚用剤としてこれらの化合物を使用できることが確かめられた。

- (1) 2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボン酸
- (2) N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン
- (3) N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-チアゾリジン-4-カルボン酸
- (4) N-(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-ヒドロキシ

ロリンメチルエステル

- (5) N-(2-( $\alpha$ -メチルフエナシル)チアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン
- (6) アセトニルチアゾリン
- (7) L-N-(2-アセトニルチアゾリン-4-カルボニル)-L-プロリン
- (8) L-2-アセトニルチアゾリン-4-カルボン酸
- (9) N-2-ヒドロキシベンジリデングリシナトリウム塩
- (10) N-2-ヒドロキシベンジリデングリシル-L-ヒドロキシプロリンメチルエステル
- (11) N-(2-ヒドロキシベンジリデン)-3-アミノプロピオン酸
- (12) 3-(2'-ヒドロキシフェニル)4H-1,2,5-オキサジアジン-4-カルボン酸
- (13) 2-(2'-ヒドロキシフェニル)イミダゾリン-5-カルボン酸
- (14) ビスアセトニルチアゾリン亜鉛
- (15) ビス(2-(2'-ヒドロキシフェニル)チ

アゾリン-4-カルボン酸メチルエステル) 亜鉛  
(16) L-2-アセチルチアゾリン-4-カル  
ボン酸

(17) 2-( $\alpha$ -メチルフエナシル)チアゾリン  
-4-カルボン酸ナトリウム

(18) 2-フェナシルチアゾリン-4-カルボン  
酸

(19) N-[2-(2'-ヒドロキシフェニル)-  
チアゾリン-4-カルボニル]-L-ヒドロキシ  
プロリン

(20) DL-2-アセチルチアゾリン-4-カル  
ボン酸

これらの化合物は、本発明化合物の1例示にす  
ぎず、本発明はこれらの化合物のみに限定される  
ものではない。

また本発明化合物(I)はケト-エノール型をと  
るが、エノール型をとる場合に置換基の位置によ  
りZ体とE体が存在するが、強力なキレート形成  
能を有するZ体が好ましい。

本発明化合物は、その化学構造式からも判るよ

うに安全なものであるが、安全性の確認のために、  
変異原性試験(AMB8テスト)を以下に行つた。

### 試験例3

#### 安全性試験

試験は *Salmonella typhimurium* の TA100  
及び TA98 を用い、2菌株ともアセチルチア  
ゾリンの 5000, 1000, 500, 100, 50,  
10, 5, 1  $\mu$ g/plate の8濃度(溶媒はDMSO)  
と溶媒対照及び陽性対照(4-ニトロキノリン-  
N-オキシド(4NQO), 2-アミノアントラ  
セン(2AA))についてAMB8テストを実施  
した。

試験方法はブレインキュベーション法により  
89 Mix 無添加ならびに添加で行つた。

その結果表IIに示すように、両菌株で89 Mix  
無添加ならびに添加ともに、いずれの濃度におい  
てもアセチルチアゾリンによる復帰変異コロニ  
-数/plate は溶媒対照による値に近似しており、  
変異原性は認められないことが明らかとなつた。

表II ブレインキュベーション法による試験結果

物 質	検 体 濃 度 ( $\mu$ g/plate)	復帰変異コロニー数/プレート			
		代謝活性化によらない場合		代謝活性化による場合	
		TA100	TA98	TA100	TA98
溶媒対照 (DMSO)	—	163 167 185 (172)	11 19 20 (17)	135 141 169 (148)	23 29 29 (27)
$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{C}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ \searrow \text{CH}-\text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{N} \\ \searrow \text{S} \end{array} \end{array} \end{array}$ アセチルチアゾリン	1	146 155 156 (152)	16 17 17 (17)	148 151 172 (157)	27 28 37 (31)
	5	128 139 145 (137)	15 20 21 (19)	124 155 156 (145)	25 25 29 (26)
	10	117 151 157 (142)	11 16 25 (17)	158 174 181 (171)	17 26 34 (26)
	50	127 141 151 (140)	18 21 25 (21)	146 168 172 (162)	20 30 32 (27)
	100	137 139 150 (142)	14 20 24 (19)	135 144 145 (141)	24 31 38 (31)
	500	122 144 145 (137)	14 18 20 (17)	136 147 157 (147)	24 25 32 (27)
	1000	139 139 141 (140)	17 17 29 (21)	145 149 157 (150)	17 25 35 (26)
	5000	96 102 115 (104)	15 20 21 (19)	114 140 140 (131)	22 22 25 (22)
陽 性 対 照	4NQO	0.025	512 559 583 (551)	—	—
		0.2	—	443 463 513 (473)	—
	2AA	0.5	—	—	711 794 824 (776)
				301 403 440 (381)	

( ) : 平均値

上記した試験例からも明らかなように本発明に係る皮膚用剤は、安全性に問題は無いことはもとより銅との強いキレート結合力を有することによりチロシナーゼの作用を不活化し皮膚の黒化を防ぐものである。すなわち、本発明における式(I)及び(II)の皮膚用剤としての効果は、銅とのキレート形成によるメラニン形成阻害作用に基き皮膚の黒化を防止するものであり、現在の市場にみられる還元作用によるチロシナーゼ活性阻害剤とは機構の異なるタイプのものである。

そのうえ更に、本発明に係る化合物は、皮膚科学上有用な微量金属を生体に付与するという特徴も兼ね備えており、化粧品分野でのシミ、ソバカスに、又医療分野での色素沈着症の治療と予防に大いに貢献できるものである。

また従来用いられている還元作用に基づく抗チロシナーゼ阻害剤と組み合わせることにより、今までにない著明な効果が期待できるものでありまさに単独又併用使用において効を奏する理想的な皮膚用剤といえることができる。

本発明に係る化合物は、黒化の防止、及び／又は、治療効果がすぐれているのみでなく、安全性がきわめて高いので、化粧品、外用医薬として使用するのにきわめて適している。そのうえ、増量剤、助剤その他の化粧品基剤、外用薬基剤ともよくなじみ、製剤化も容易である。

本発明に係る皮膚用剤は、粉剤、散剤、液剤、乳剤、軟膏剤、パップ剤、噴射剤等各種の剤型で広く使用することができ、この点も本発明の大きな利点の一つである。本発明に従つて有効成分である式(I)、(II)で示される化合物を化粧品基剤に配合する場合、これらを単独で用いても併用してもよくさらにその他のチロシナーゼ活性阻害剤と共に用いてもよい。この場合例えばビタミンC誘導体やパンテテイン-8-スルホン酸塩と共に用いるならば、阻害機構の異なる二つのタイプの混合により黒化防止効果はきわめて秀れたものになると期待できる。また皮膚外用剤基剤に配合する場合も同様で、単独あるいは併用が可能でさらにその他の皮膚外用剤成分と共に用いてもよい。例

えば、外用消炎鎮痛剤(サリチル酸メチル、グリチルレチン酸、インドメタシン等)、外用消毒殺菌剤(塩化ベンザルコニウム、チメロサル、サリチル酸レゾルシン、塩化ベンゼトニウム等)、止痒剤(抱水クロラル、ジフェンヒドラミン、サリチル酸メチル等)、パントテン酸誘導体(パントテン酸、パンテノール、パンテチン、パンテチン、パンテチン-8-スルホン酸塩等)、植物抽出成分その他外用剤を併用することも可能である。

製剤化にあつては、製剤学上従来から汎用されている方法が適宜使用され、それぞれの剤型に適した賦形剤、例えば動植物脂肪(油)、高級アルコール類、グリコール類、界面活性剤、色素、香料、安定剤及びその他の成分が自由に使用出来る。

また本発明に係る有効成分の配合量については特に制限はないが通常の場合0.001%~10%配合するのが好ましい。

本発明に係る皮膚用剤は、1日1~数回適量

を患部に塗布するか、または、すり込んで適用すればよい。特に化粧品として使用する場合は、皮膚全体に亘つて適量をマッサージしながらすり込むように適用するとよい結果が得られる。

次に本発明の実施例について述べる。

#### 実施例1 美白パップ

1. ポリビニルアルコール	20.0g
2. エタノール	20.0g
3. プロピレングリコール	3.0g
4. アセトニルチアゾリン	0.01g
5. 防腐剤、香料	適量
6. 精製水	加えて全量100gとする。

2に4をとかしこれに1を混濁させ、これを6に残余の成分を溶解したものの中に加温しつつ加えてゆき攪拌下溶解させて製品とする。

#### 実施例2 美白クリーム

1. ワセリン	25g
2. 流動パラフィン	10.0g
3. セトステアリアルアルコール	12.0g
4. ガリオキシエチレンソルビ	

タンモノステアレート	7.0g
5.ソルビタンモノステアレート	1.0g
6.プロピレングリコール	5.0g
7.ペンタタイン-8-スルホン酸	
ナトリウム	1.0g
8.アセトニルチアゾリン	0.01g
9.防腐剤、香料	適量
10.精製水	加えて全量100gとする。
1~5を75℃に加熱してとかし、それに8を加えて溶解する。これに6, 9, 10の水層を75℃に加熱したものを加え乳化する。冷却途中において7を加え30℃にまで冷却して製品とする。	
実施例3 美白化粧水	
1.エタノール	5.0g
2.植物油	0.1g
3.ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.5g
4.プロピレングリコール	5.0g
5.2-(2'-ヒドロキシフェニル)チアゾリン-4-カルボン酸	0.1g
6.防腐剤、香料	適量

7.精製水	加えて全量100mlとする。
1, 2, 3, 5をとかしこれを4, 6, 7の溶液に加えてとかし製品とする。	
実施例4	
1.ミクロクリスダリンワックス	1.0g
2.ミツロウ	2.0g
3.ラノリン	2.0g
4.流動パラフィン	28.0g
5.ソルビタンセスキオレエート	4.0g
6.ツイーン80	1.0g
7.ステアリン酸アルミニウム	0.2g
8.グリセリン	8.0g
9.ビスアセトニルチアゾリン亜鉛	0.01g
10.ペンタタイン-8-スルホン酸ナトリウム	10.0g
11.防腐剤、香料	適量
12.精製水	加えて全量100gとする。
1~7及び9(油層)、8, 11, 12の水層をそれぞれ70℃に加熱乳化する。冷却途中において10を加え、30℃にまで冷却して乳液タイプ	

ブの外用剤製品とする。

#### 実施例5

1.ポリビニルアルコール	20.0g
2.エタノール	20.0g
3.プロピレングリコール	3.0g
4.L-2-アセトニルチアゾリン	
-4-カルボン酸	0.01g
5.L-システイン	1.0g
6.防腐剤、香料	適量
7.精製水	加えて全量100gとする。

2に4をとかし、これに1を湿潤させ、これを7に残余の成分を溶解したものの中に加熱しつつ加えてゆき攪拌下溶解させて貼布剤タイプの外用剤製品とする。

#### 4.図面の簡単な説明

第1図は試験例1-(a)におけるメラニン形成阻害効果の測定結果を示す図面である。

A…ブランク

B…L-2-アセトニルチアゾリン

-4-カルボン酸  $6 \times 10^{-6} M$

C…L-2-アセトニルチアゾリン

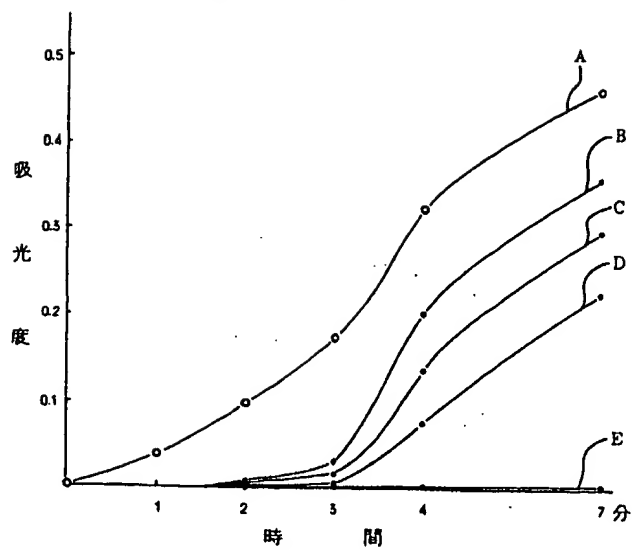
-4-カルボン酸  $1.2 \times 10^{-6} M$

D…同 上  $1.8 \times 10^{-6} M$

E…同 上  $2.4 \times 10^{-6} M$

代理人 弁理士 戸田 親男

第 1 図



第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>1</sup>

// A 61 K 7/00  
 C 07 C 119/06  
 C 07 D 277/08  
 (C 07 D 417/06  
 207:00  
 277:00)

識別記号

庁内整理番号

7306-4C  
 7451-4H  
 7330-4C  
 7431-4C  
 7242-4C  
 7330-4C